SCLÉROSE EN PLAQUES ET GROSSESSE

Sandra VUKUSIC

Pr. Sandra VUKUSIC

Département Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation
Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Université Claude Bernard Lyon 1

LIENS D'INTÉRÊT

Sandra Vukusic reports consulting and lecture fees, travel grants and research support from Biogen Idec, Celgène, Geneuro, Genzyme, Medday, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis and Teva Pharma.

Sandra VUKUSIC

GROSSESSE ET SEP

- SEP = maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central
- 1ère cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune
- Prévalence: ≈1/1000 dans les pays occidentaux
- Sex-ratio: 3 femmes / 1 homme
- Age moyen de début : 30 ans

Sandra VUKUSIC

GROSSESSE ET SEP

Historiquement, 3 périodes :

1. **Séries de cas => La grossesse est contre-indiquée**
   Aggravation de la maladie au cours de la grossesse.
   Pb : Biais de mémorisation et de publication

2. **Etudes rétrospectives = > La grossesse est déconseillée**
   Augmentation de fréquence des poussées dans les 3 mois suivant l'accouchement et une élévation significative du nombre de poussées sur « l'année-grossesse »

3. **Etudes prospectives => La grossesse devient possible !**

   P.R.I.M.S. (1998) +++

Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

Etude prospective, observationnelle, multicentrique
menée dans 12 pays d'Europe
entre Janvier 1993 et Juillet 1995

269 grossesses chez 254 femmes

Analyse finale sur 227 grossesses
(1ere grossesse suivie dans PRIMS avec un enfant vivant à terme)

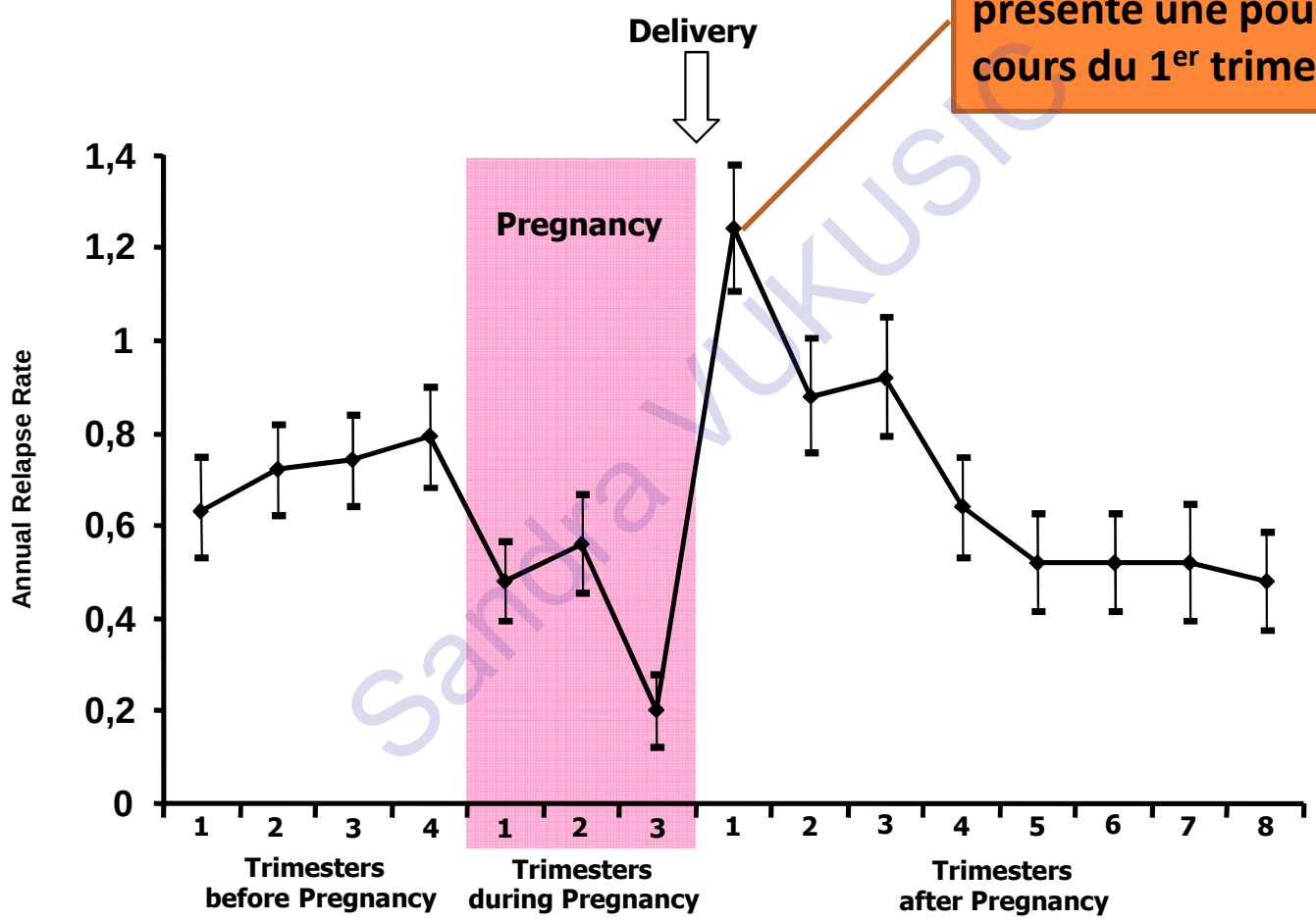
Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

30% des femmes ont présenté une poussée au cours du 1er trimestre



Sandra Vukusic

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

Prédicteurs cliniques des poussées du post-partum (régression logistique)

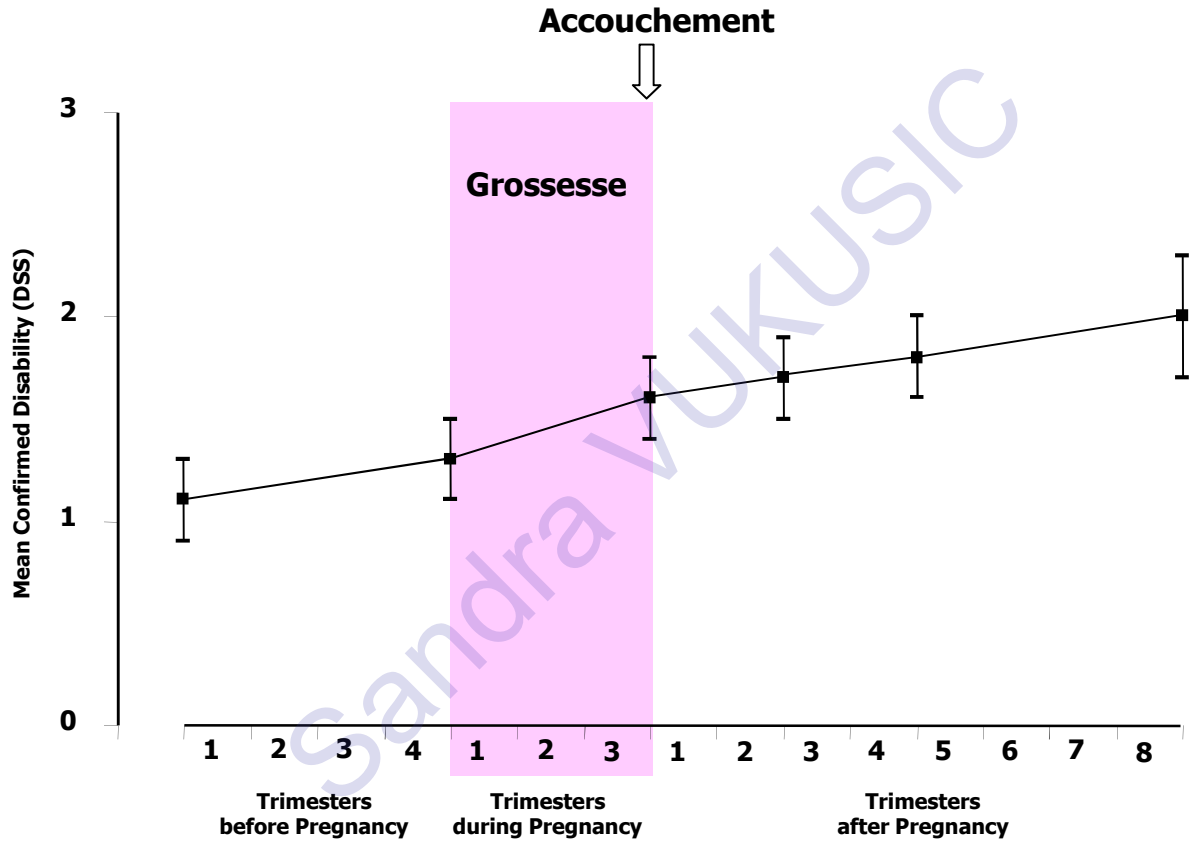
Variables explicatives	OR	[95 % CI]	p
No. de poussées dans l'année avant grossesse	**1.94**	[1.35-2.80]	**< 0.0001**
No. de poussées au cours de la grossesse	**1.87**	[1.12-3.13]	**0.02**
Durée de la maladie (années)	**1.11**	[1.03-1.20]	**0.01**

Sandra Vukusic

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS



N° of patients	201	211	227	216	201	161
Mean DSS	1.1	1.3	1.6	1.7	1.8	2.0
Standard Deviation	1.3	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7
95% Confidence Interval	[0.9-1.3]	[1.1-1.5]	[1.4-1.8]	[1.5-1.9]	[1.6-2.0]	[1.7-2.3]

Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

GROSSESSE ET HANDICAP À LONG TERME

Research paper

EDITOR'S CHOICE PATIENT'S CHOICE

Long-term effects of childbirth in MS

M B D'hooghe,[1] G Nagels,[1,2] B M J Uitdehaag[3,4]

Table 3 Hazard ratios for time from MS onset and age to reach EDSS 6 based on Cox regression analysis after correction for age at onset

Comparison*	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Time from onset of MS to reach EDSS 6		
Group 3 versus 1	0.61 (0.37 to 0.99)	0.049
Groups (2, 3 and 4) versus 1	0.66 (0.47 to 0.95)	0.023
Age at EDSS 6		
Group 3 versus 1	0.57 (0.35 to 0.94)	0.027
Groups (2, 3 and 4) versus 1	0.68 (0.48 to 0.97)	0.032

*Patient groups: 1, no children; 2, children only before onset of MS; 3, children only after onset of MS; 4, children before and after onset of MS.

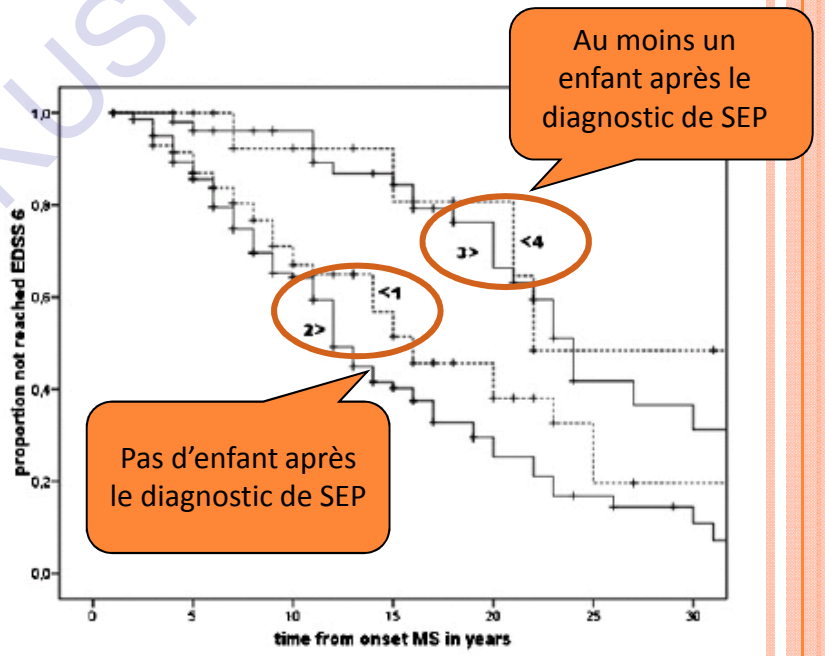


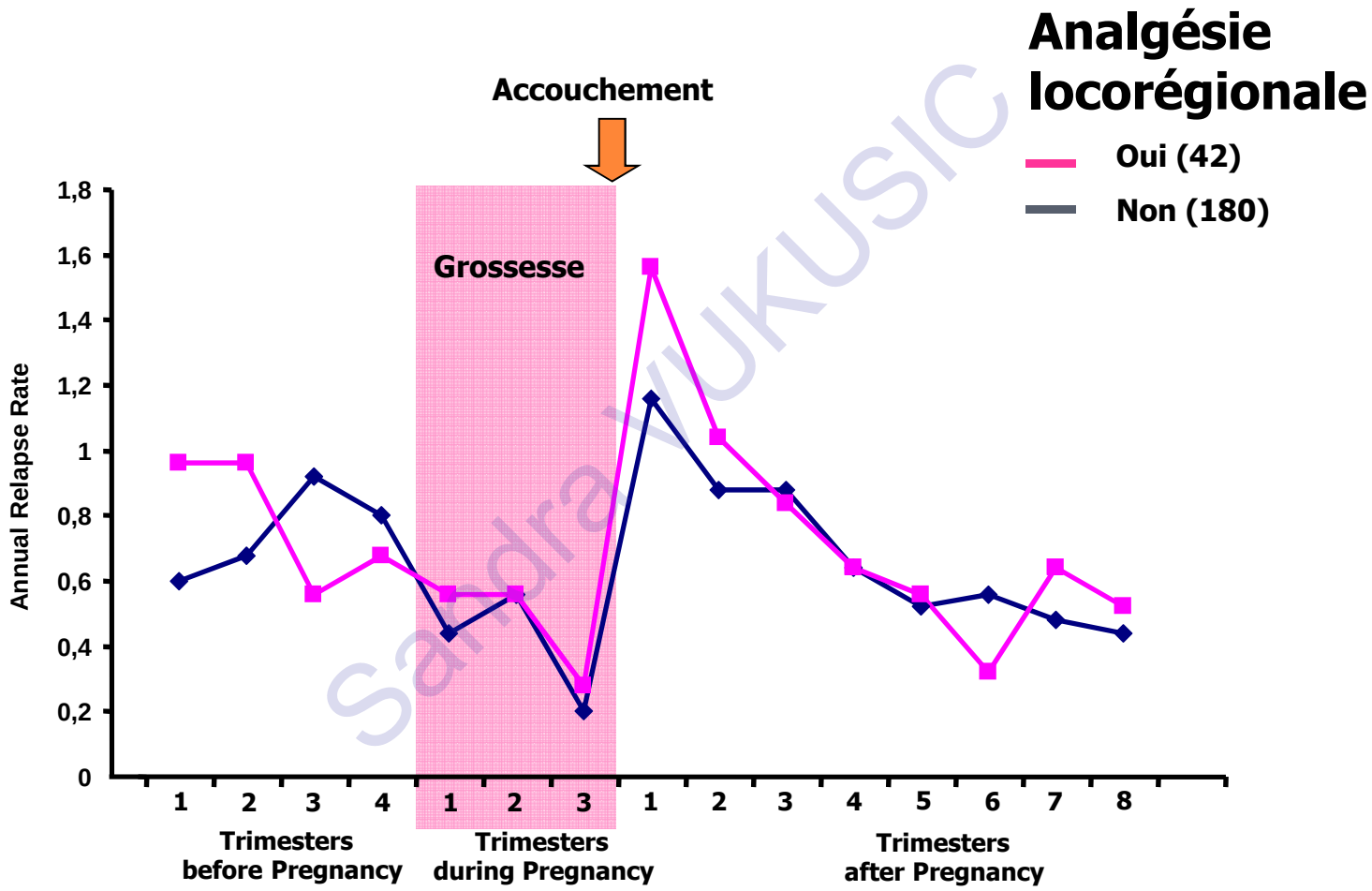
Figure 1 Kaplan–Meier survival curves (time from onset of MS) of the four patient groups to reach EDSS 6. Patient groups: 1, no children; 2, pregnancies only before onset of MS; 3, pregnancies only after onset of MS; 4, pregnancies before and after onset of MS. The curves differ significantly ($p<0.001$; logrank test).

Sandra VUKUSIC

D'Hooghe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 38-41.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

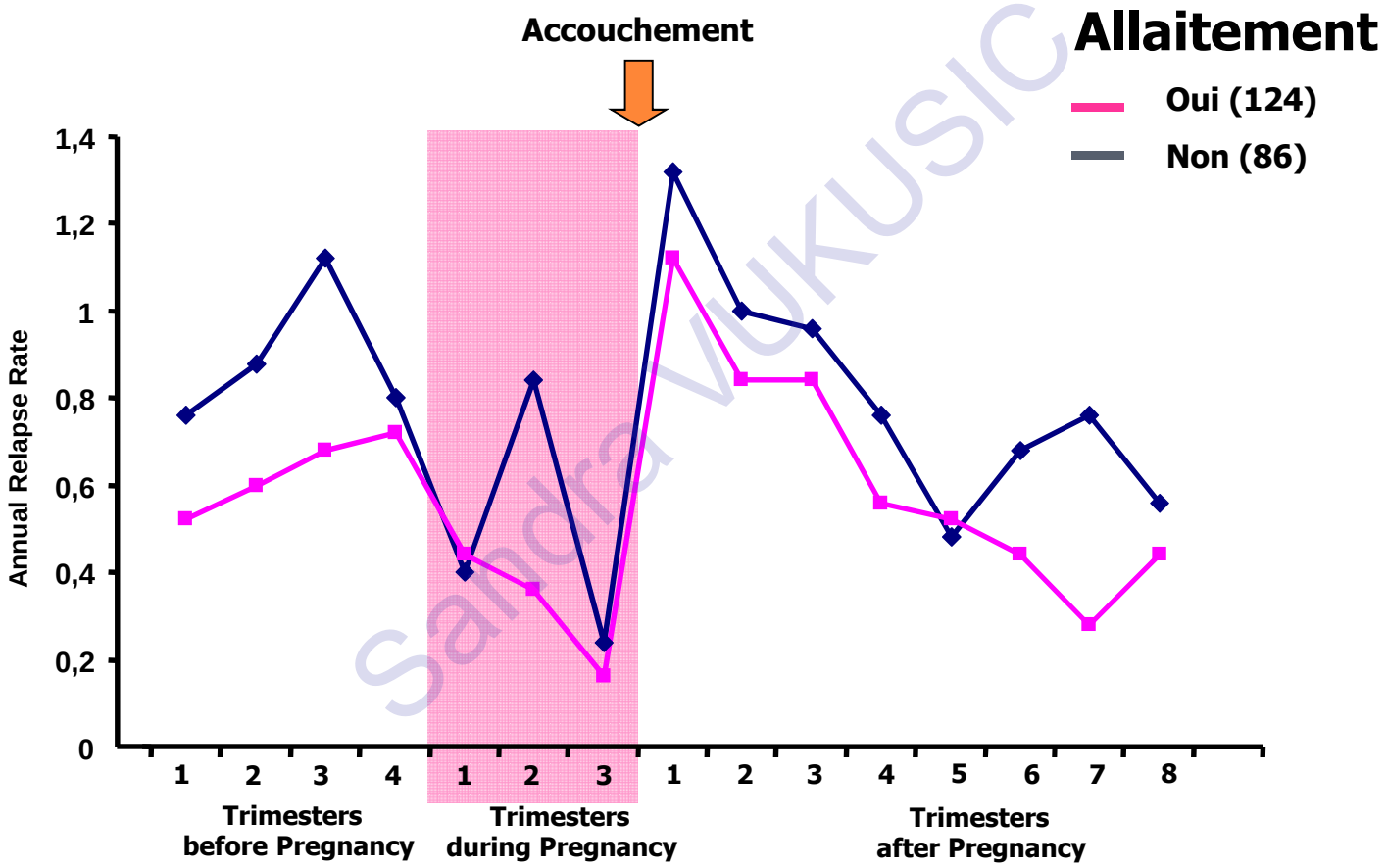


Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS



Sandra Vukusic

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

ALLAITEMENT ET POUSSÉES

ORIGINAL CONTRIBUTION

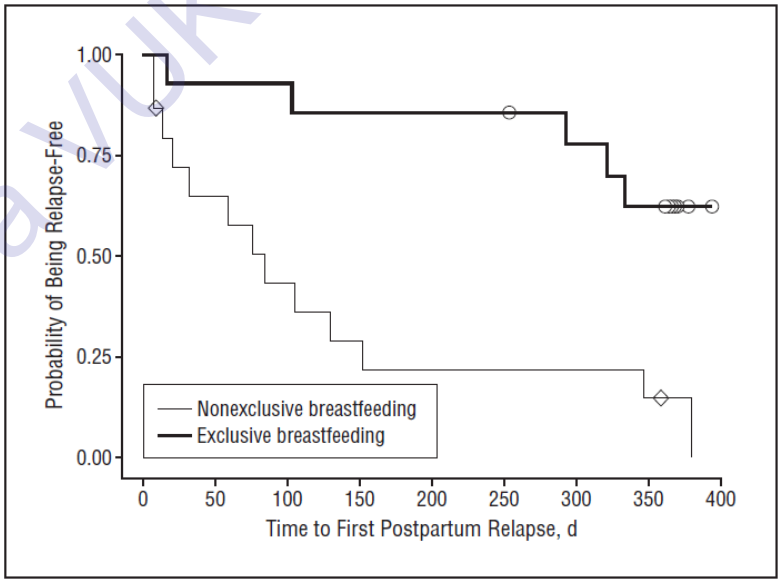
Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis

ARCHIVES EXPRESS

Annette Langer-Gould, MD, PhD; Stella M. Huang, MS; Rohit Gupta; Amethyst D. Leimpeter, MS; Eleni Greenwood; Kathleen B. Albers, MPH; Stephen K. Van Den Eeden, PhD; Lorene M. Nelson, PhD

Table 1. Characteristics of Participants With MS at Onset of Pregnancy

	Breastfed Exclusively (n=14)	Did Not Breastfeed Exclusively (n=15)	*P* Value
Disease duration, y, median (range)	4.63 (1.62-20.83)	5.50 (2.08-15.24)	>.2
Age, y, mean (SD)	32.97 (3.50)	32.59 (4.57)	>.2
Relapses over previous 2 y, No. (%)			
0	4 (28.6)	4 (26.7)	>.2
1	5 (35.7)	3 (20.0)	
2	4 (28.6)	5 (33.3)	
3	1 (7.1)	2 (13.3)	
6	0	1 (6.7)	
Use of MS immunotherapies, No. (%)			
Ever	8 (57.1)	14 (93.3)	.04
Within 2 mo	2 (14.2)	2 (13.3)	>.2



Sandra VUKUSIC

Langer-Gould et al. Arch Neurol 2009;66:958-63.

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

- Durée de la grossesse: 39.4 semaines, < 36SA : 25 cas
- Poids de naissance: 3.3 kg, < 2.5kg : 7 cas
- Sex ratio: 1.16
- Paires de jumeaux: 8

Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

ACCOUCHEMENT ET SEP

Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy

Neurology® 2009;73:1831-1836

Table 1 Population estimates by diagnosis, 2003-2006

Group	Obstetric hospitalizations, n	95% CI	Deliveries, n	95% CI	Cesarean deliveries, n	95% CI
Control	18,800,000	18,000,000-20,000,000	15,200,000	15,000,000-16,000,000	5,026,764	4,800,000-5,300,000
MS	10,055	9,300-11,000	7,697	7,000-8,400	3,263	3,000-3,600
Epilepsy	4,730	4,300-5,200	2,745	2,000-3,100	1,208	1,000-1,400
DM	187,239	170,000-200,000	112,650	100,000-120,000	69,936	64,000-76,000

Table 3 Outcome data for delivery-associated hospitalizations

Group	Length of stay, d	Hypertensive disorders, %	Premature rupture of membranes, %	Intrauterine growth restriction, %	Cesarean delivery, %
Control	2.7 (2.4)	8.5	3.5	1.9	32.8
MS	3.0 (2.3)*	10.7†	3.8	2.7‡	42.4*

Table 4 Multivariable odds ratios for risk of adverse pregnancy outcomes (delivery-associated hospitalizations)

Group	Hypertensive disorders	PROM	IUGR	Cesarean delivery*	Length of stay*	Antenatal hospitalization‡
MS	1.1 (0.9-1.4)	0.9 (0.7-1.3)	1.7 (1.2-2.4)§	1.3 (1.1-1.4)¶	0.2 (0.03-0.3)‖	1.3 (1.2-1.5)¶

Sandra VUKUSIC

P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS

Pas de contre-indication neurologique à un accouchement par voie vaginale, quelle que soit l'importance du handicap

La spasticité peut être transitoirement augmentée

Le message important : Grossesse normale !!

Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

L'ère post-PRIMS

De nouvelles questions

- Procréation médicalement assistée
- Traitements de fond et grossesse

Sandra VUKUSIC

FÉCONDATION IN VITRO

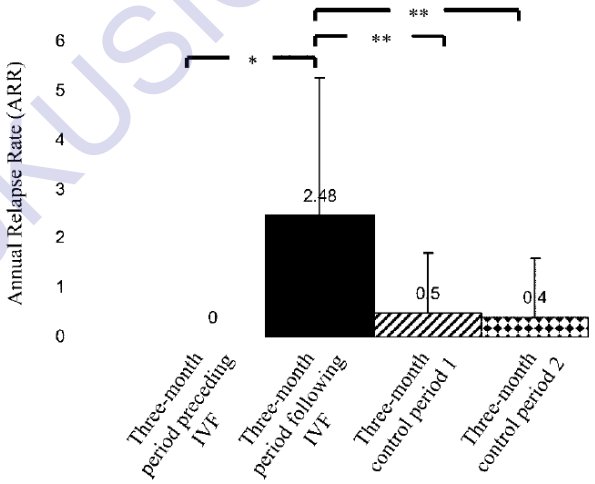
Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization

D.-A. Laplaud, MD, MSc; E. Leray, PhD; P. Barrière, PhD; S. Wiertlewski, MD; and T. Moreau, MD**

NEUROLOGY 66 April (2 of 2) 2006

Increase in Relapse Rate during Assisted Reproduction Technique in Patients with Multiple Sclerosis

Kerstin Hellwig[a] Sebastian Schimrigk[b] Christian Beste[a] Thomas Müller[a,c] Ralf Gold[a]



Sandra VUKUSIC

Augmentation du taux de poussées post-stimulation

FÉCONDATION IN VITRO

RESEARCH PAPER

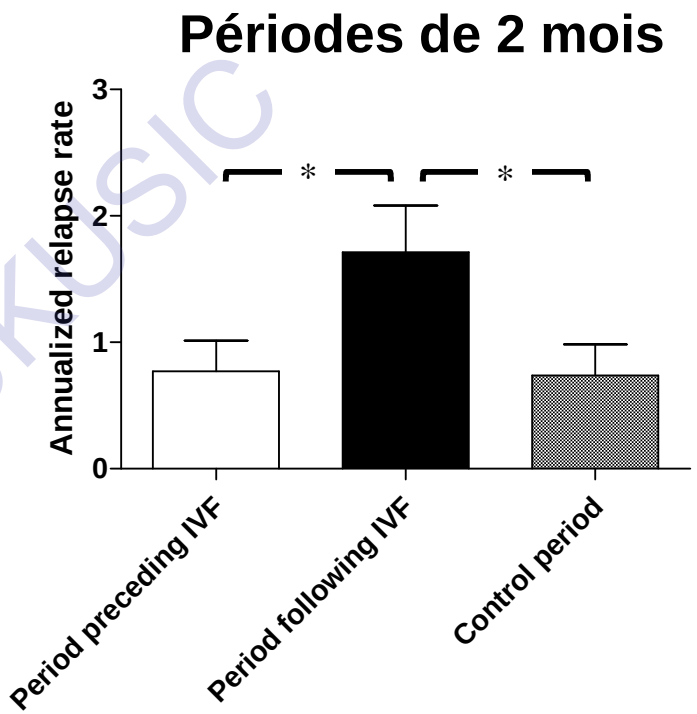
Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation

Laure Michel,[1,2] Yohann Foucher,[2,3] Sandra Vukusic,[4] Christian Confavreux,[4] Jérome de Sèze,[5] David Brassat,[6] Michel Clanet,[6] Pierre Clavelou,[7] Jean-Christophe Ouallet,[8] Bruno Brochet,[8] Jean Pelletier,[9] Pierre Labauge,[10] Christine Lebrun,[11] Emmanuelle Lepage,[12] Fabienne Le Frere,[13] Marylène Jacq-Foucher,[13] Paul Barriere,[14] Sandrine Wiertlewski,[1,13] David-Axel Laplaud,[1,2,13] on behalf of the Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP)

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;**83**:796–802.

Etude rétrospective

- 18 patientes extraites automatiquements via le PMSI des CHU français
- 14 patientes additionnelles adressées par leur neurologue

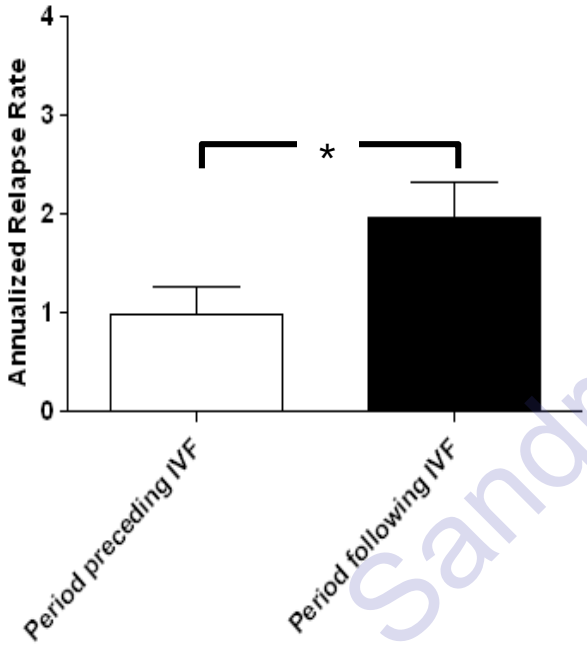


Sandra VUKUSIC

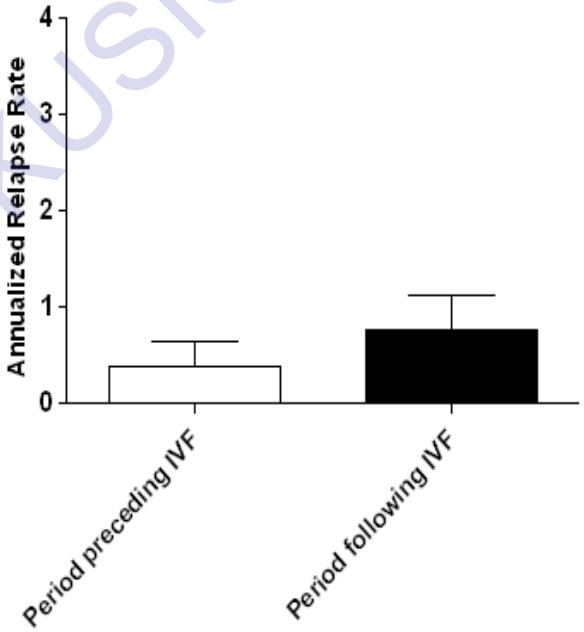
Augmentation significative du taux annualisé de poussées dans les deux mois suivant la FIV

FÉCONDATION IN VITRO

Echec de FIV – Pas de grossesse



Succès de FIV - Grossesse

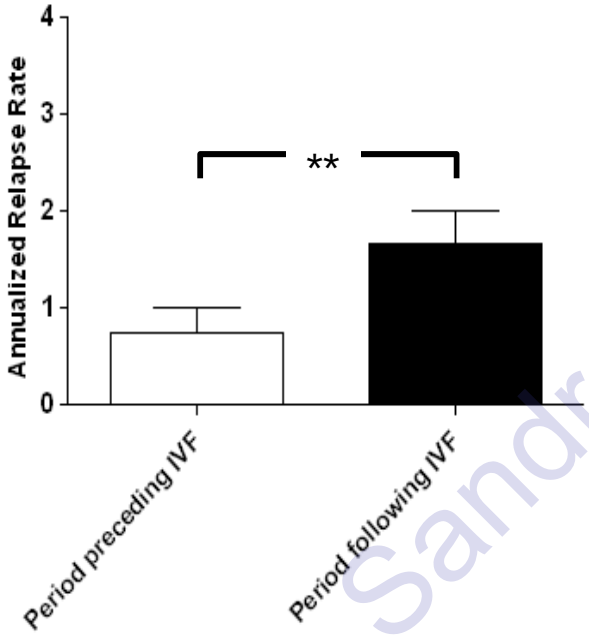


Sandra VUKUSIC

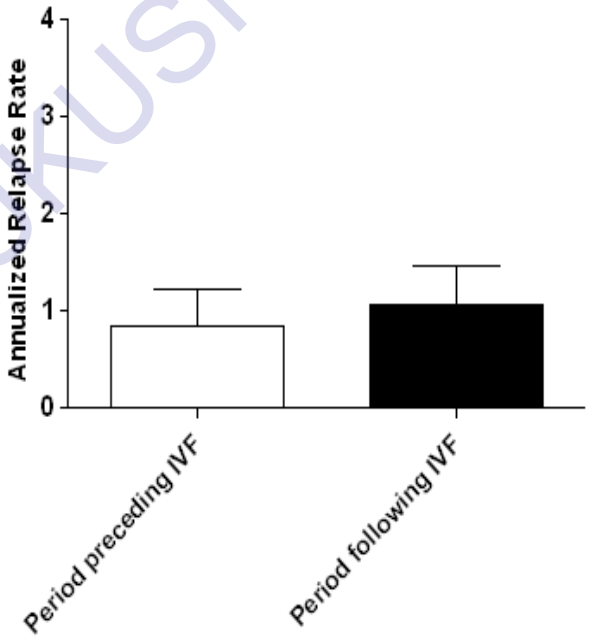
Augmentation significative du taux annualisé de poussées après FIV seulement quand elle échoue

FÉCONDATION IN VITRO

Agonistes de la Gn-RH



Antagonistes de la Gn-RH

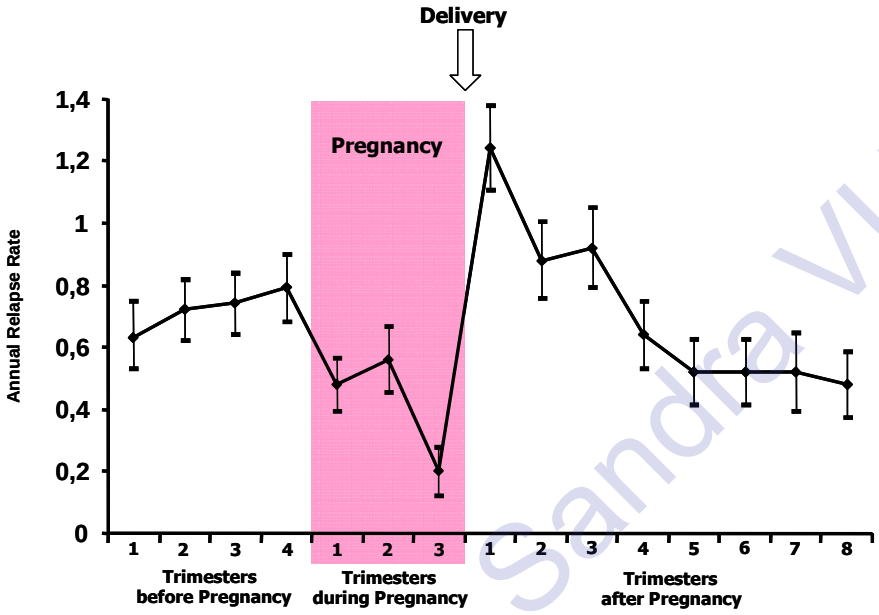


Sandra VUKUSIC

Augmentation significative du taux annualisé de poussées après FIV seulement avec les agonistes de la Gn-RH

GROSSESSE ET SEP : NOUVELLES QUESTIONS

PRIMS (1998)



Nouvelles questions en lien avec les traitements de fond

Les stopper ou continuer ?

Risques pour le foetus

en cas d'exposition maternelle

? en cas d'exposition paternelle

Versus

Risques pour la mère

Sandra VUKUSIC

Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

DESIR DE GROSSESSE

STOPPER OU CONTINUER LES TRAITEMENTS ?

Risques pour le fœtus et la grossesse

Fausse couche
Malformations
Prématurité
Poids/Taille
Effets à long terme ?

?

Risques pour la mère

Reprise d'activité de la SEP
Rebond d'activité
Accumulation de lésions/handicap pendant la période off

Que savons-nous du traitement ?

Améliorer notre connaissance sur les traitements pour améliorer notre stratégie de gestion du risque

Sandra VUKUSIC

CONTINUER LE TRAITEMENT

QUEL RISQUE POUR LE FOETUS ?

Position de l'EMA
Présomption d'inocuité

⇨ ***La contre-indication devient une exception***

- Texte informatif
- Résumé des données sur la fertilité et la grossesse
- Description des malformations observées chez l'animal/Homme
- Recommandations thérapeutiques / Suivi si nécessaire

Sandra VUKUSIC

European Medicines Agency (EMEA) (depuis Janvier 2009)

	Non clinical data	
Human data	Effects detected (or insufficient data)	No effects detected
Demonstrated human teratogenicity (or fetotoxicity)	**Proven risk in humans** Is contraindicated during pregnancy. Women of childbearing potential have to use effective contraception	
Supposed or suspected human teratogenicity (or fetotoxicity)	**Suspicion of risk in humans** Should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment. Women of childbearing potential have to use effective contraception	
Insufficient clinical data None or less than 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	**Possible risk** Not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception	**Unlikely risk – Low evidence** As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use during pregnancy
Consistent clinical data At least 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	**Unlikely risk – Low evidence** As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use during pregnancy	**Unlikely risk – Sustantial evidence** The use may be considered during pregnancy , if necessary.
Reassuring clinical data At least 1000 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	**Very unlikely risk – Strong evidence** Can be used during pregnancy if clinically needed.	

Sandra VUKUSIC

DESIR DE GROSSESSE

STOPPER OU CONTINUER LES TRAITEMENTS ?

- **Doivent être arrêtés**

  la plupart des immunosuppresseurs
  Mitoxantrone, *cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate mofetil*
  Fingolimod, **Teriflunomide**

  - Anticiper et arrêter le traitement avant d'arrêter la contraception
  - Maintenir une contraception efficace pendant 2 à 12 mois

- **Peuvent être poursuivis si besoin**

  Interferons, Glatiramer acetate
  Natalizumab
  (Azathioprine)

  - Continuer jusqu'au début de la grossesse
  - Discuter individuellement la balance bénéfice/risque au diagnostic de grossesse

- **Nouveaux traitements ?**

  Dimethylfumarate
  Alemtuzumab
  Daclizumab
  Ocrelizumab

  - Données insuffisantes
  - Principe de précaution

Risque ≠ IVG/ITG

Sandra VUKUSIC

OBSERVATOIRE FRANÇAIS DE LA SEP

MISE EN PLACE D'UN REGISTRE GROSSESSE

Atouts majeurs d'un registre académique vs industriel :

- Suivi contemporain et identique quelle que soit l'exposition, permettant des comparaison entre traitements immunoactifs ou avec une population contrôle sans traitement.
- Suivi neurologique inchangé, fiches minimales OFSEP
- Données complémentaires fournies par les patientes (auto-questionnaires, copie du carnet de santé de l'enfant pour les visites de suivi obligatoires, questionnaire des parents sur le développement psychomoteur des enfants)
- De nombreuses questions importantes pour les patientes et les neurologues ne sont pas étudiées dans les registres industriels (le rapport bénéfice/risque concerne principalement le fœtus et 'oublie' les aspects en lien avec l'évolution de la pathologie maternelle)

Sandra Vukusic

TAKE HOME MESSAGES

1. Anticiper les questions en lien avec la grossesse

Dès que le diagnostic est posé
Chaque fois qu'un traitement est discuté

2. Eviter les traitements à risque de rebond chez les femmes envisageant une grossesse à court terme

(pas toujours possible !)

3. Switch vers un traitement à moindre risque si possible

(mais risque d'un moins bon contrôle de la maladie !)

4. Toujours discuter l'arrêt du traitements quand la grossesse a débuté

(données insuffisantes sur l'utilisation tout au long de la grossesse)

5. De meilleures alternatives dans le futur ?

(demi-vie courte mais effet immunoactif prolongé)

6. Encourager les registres nationaux de grossesse

(contribution majeure à l'amélioration des pratiques)

Sandra VUKUSIC